

# Neue Perspektiven für die Stammzell- Medizin

Bericht über das interdisziplinäre  
Symposium in Braunschweig am  
01.02.2007

Freudenstein, Sabine

Veröffentlicht in:  
Jahrbuch 2007 der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.19-35



J. Cramer Verlag, Braunschweig

## Neue Perspektiven für die Stammzell-Medizin<sup>\*</sup>

Bericht über das interdisziplinäre Symposium in Braunschweig am 01.02.2007

SABINE FREUDENSTEIN

Am Sonnenberg 6, D-37181 Hardegsen

Forschung sowohl mit humanen adulten als auch mit nicht-humanen adulten und embryonalen Stammzellen war in Deutschland etabliert und ethisch kaum problematisiert, als 1998 die ersten Berichte über erfolgreiche in vitro – Vermehrungen menschlicher embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) in den Fachorganen *Science* und *Proceedings of the National Academy of Sciences* erschienen. Die damit faktisch gewordene Möglichkeit, hES-Zellen in Kultur zu halten und zu züchten, führte zur Formierung einer neuen wissenschaftlichen Disziplin, der Stammzellforschung, die eine Vielzahl vormals einzelner Forschungsprojekte in Biologie und Medizin diskurs- und arbeitstechnisch zusammenschließt und schnell zu einem biomedizinischen Großprojekt avancierte, das, verbunden mit enormen Therapiehoffnungen, als förderungswürdig und damit forschungspolitisch sehr erfolgreich gilt. Aufsehenerregende Erkenntnisse auf diesem stärker technisch ausgerichteten Gebiet biologischer Forschung führten zu einer zunehmend sensibilisierten Wahrnehmung in der Gesellschaft und erzeugen dort immense Irritationen. Die Diskussion besonders in Deutschland mit seiner etablierten Technologiefolgenforschung in Ethik und Sozialwissenschaft entwickelte sich zu einer brisanten Diskurslandschaft in Wissenschaft, Gesellschaft und Politik, die häufig geprägt ist von gegenseitigem Nichtverstehen sowie fachwissenschaftlicher und moralischer Überforderung. Die Nutzbarmachung und damit instrumentelle Zerstörung menschlicher Embryonen steht dabei ebenso im Zentrum der Debatte wie die ökonomische Perspektive, die die Stammzellmedizin als Schlüsseltechnologie im globalen Wettbewerb um die effizientesten Wissenschaftsstandorte unter hohem Verwertungsdruck sieht. Im Fokus rechtlicher Überlegungen steht der Grundrechtskonflikt zwischen dem Schutz der Menschenwürde, diversen Missbrauchsgefahren und der Freiheit der Forschung. Sozialwissenschaftliche Überlegungen gelten dem Problem der Gesundheitsversorgung in Systemen mit hoher Kostensteigerung. Moderne Stammzellmedizin stellt die etablierten Grenzziehungen in den Bereichen Selbstverständnis des Menschen, Ordnung des Wissens und soziale Ge-

---

<sup>\*</sup> Vorgelegt von Klaus Gahl

rechtmäßigkeit grundsätzlich in Frage. Sie vereint die Konfliktpotentiale von Transplantationsmedizin, Reproduktionsmedizin, Mensch-Tier-Chimärismus und Gentechnik: Das Ausmaß der Problemverdichtung zeigt sich, wenn zugleich die gängigen Praktiken der Fortpflanzungsmedizin mit genetischer Diagnostik und Selektion, die Breite der sich entwickelnden Transplantationsmedizin und des *Tissue Engineering*, die Klonierung von Menschen, Gerechtigkeitsprobleme sowohl im Sinne der grundsätzlichen Orientierung subventionierter Forschung als auch der Kosten für Gesundheitssysteme oder Einzelpatienten, die eine solche Medizin mit sich bringt, zur Verhandlung stehen. Stammzellmedizin bewegt dieses Feld moralisch-gesellschaftlicher Fragen und stellt sie in neue Zukunftskontexte.

Mutig und engagiert muss sein, wer sich als Veranstalter, Vortragender oder Teilnehmer in dieser Diskurslandschaft an der heiklen Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Gesellschaft bewegt, um die dringliche Aufgabe einer sachgerechten und konstruktiven Technologie- und Wissenschaftsbewertung der Biomedizin in Deutschland wahrzunehmen. Das Symposium „Neue Perspektiven für die Stammzellmedizin“, veranstaltet am 1.2.2007 vom Evangelischen Klosterforum, der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft sowie der Akademie für Ethik in der Medizin stellte sich dieser Herausforderung, anknüpfend an das Stammzellsymposium vom Januar 2004 mit dem Ziel einer Bilanzierung der Entwicklung der letzten Jahre.

### Kurze Einführung in biologische Grundlagen

Die Komplexität der verschiedenen Positionen mit ihrer spezifischen Rhetorik sowie die für Fachfremde unüberschaubare Fülle wissenschaftlicher Grundlagen lassen eine fachliche Einführung angemessen erscheinen, die leider weder von Veranstaltern noch Vortragenden vorgesehen war. Zu diesem Zweck mögen einige kurze Zusammenfassungen aus dem Supplement zum Gentechnologiebericht „Stammzellforschung und Zelltherapie“ (Wobus et al. 2006) dienlich sein.

Forschung an embryonalen Stammzellen reicht bis in die 1970er Jahre zurück, als aus den Stammzellen von Keimdrüsentumoren (Teratokarzinomen) embryonale Karzinomzellen (EC-Zellen) als Zelllinien etabliert wurden. **EC-Zellen** können sich in Kultur unbegrenzt vermehren, und in vitro Zelltypen aller drei Keimblätter, des Ektoderms, Mesoderms und Endoderms, differenzieren. EC-Zellen waren zudem imstande, an der Embryonalentwicklung teilzunehmen, wenn sie in die „innere Zellmasse“ eines anderen frühen Embryos – einer Blastocyste – eingefügt wurden, sodass chimärische oder Mosaik-Mäuse entstanden. Im Gegensatz dazu führten EC-Zellen zur Entwicklung von Tumoren (Teratokarzinomen), wenn sie in Gewebe außerhalb der Gebärmutter transplan-

tiert wurden. Die Erhaltung des für Stammzellen typischen undifferenzierten Status war von der Kultivierung auf Nährzellen abhängig. Im Gegenzug differenzierten EC-Zellen in vitro nur unter besonderen Bedingungen nach Induktion mit chemischen Agentien. Viele Befunde deuteten darauf hin, dass EC-Zellen die Entwicklungsfähigkeit embryonaler Zellen teilweise verloren hatten und genetische Veränderungen ( Genmutationen, Chromosomenveränderungen) aufgetreten waren.

Der logische Schritt, embryonale Zellen direkt aus dem Embryo ohne den Umweg über Teratokarzinome zu kultivieren, ließ nicht lange auf sich warten. Die in vitro-Kultur embryonaler Stammzellen (**ES-Zellen**) der Maus ohne erkennbaren Verlust des Differenzierungspotentials gelang erstmals im Jahr 1981 unabhängig in zwei Gruppen. Die ES-Zellen stammten aus der Inneren Zellmasse (ICM) von Blastozysten (2-3 Tage post coitum) oder aus dem Epiblasten des Eizylinderstadiums vor oder kurz nach der Gastrulation. Die Pluripotenz der ES-Zellen wurde in vivo durch die Integration in Blastozysten nachgewiesen: Die entstandenen Maus-Chimären belegten, dass ES-Zellen an der Embryonalentwicklung teilnahmen. Entscheidend war, dass sich ES-Zellen auch unter in vitro-Bedingungen in zahlreiche somatische sowie Zellen der Keimbahn entwickeln können. Dabei ist anzumerken, dass die Begriffe Totipotenz, Pluripotenz und Multipotenz aus Mangel an eindeutigen Markern unterschiedlich definiert werden. Da die Totipotenz von Zellen im Rechtstext des EschG definitorisch relevant ist, wurde viel an der Neubestimmung des Begriffes gearbeitet (Hauskeller 2005).

Ein dritter Zelltyp pluripotenter embryonaler Stammzellen sind embryonale Keimzellen (**EG-Zellen**), die aus primordialen Keimzellen in den Genitalleisten des Embryos isoliert und kultiviert wurden. Auch EG-Zellen zeichnen sich durch hohe Proliferations- und Differenzierungsfähigkeit in vitro aus und sind durch weitgehend identische Zellmarker aller Stammzelllinien charakterisierbar. EG-Zellen zeigen jedoch unterschiedliche maternale oder paternale Prägungen (*Imprinting*).

Murine (m)ES-Zellen wurden zunächst auf Nährrasen (*feeder layer*) von embryonalen Bindegewebszellen (Maus-Fibroblasten, MEF) kultiviert. Einmal etabliert, zeigen mES-Zellen in vitro unbegrenztes Proliferationsvermögen mit einer sehr kurzen Generationszeit (etwa 12-15h) und bewahren ihre Entwicklungsfähigkeit in alle Zelllinien (*lineages*) des Organismus. In vitro sind mES-Zellen weitgehend genetisch stabil und behalten einen normalen Karyotypus auch nach längerer Kulturdauer.

Da die **Erzeugung von ES-Zelllinien** ursprünglich nur auf einem *feeder layer* aus inaktivierten Maus-Fibroblasten erfolgreich war, wurde angenommen, dass diese Zellen Signale aussenden, die entweder Selbsterneuerung fördern oder Differenzierung hemmen. Der trophische Faktor, der diese Wirkung erzielte,

wurde als LIF (*leukemia inhibitory factor*) identifiziert. LIF ist ein lösliches Glykoprotein und gehört der Interleukin-6-Familie der Zytokine an. Diese Zytokine regulieren über die membrangebundene Rezeptoruntereinheit gp130 eine Vielzahl von Zellfunktionen, indem sie die Signaltransduktion über eine intrazelluläre Kaskade aktivieren. Andere Zytokine der IL-6-Familie zeigen hinsichtlich der Erhaltung der Pluripotenz von mES-Zellen ähnliche Eigenschaften. Fehlen diese IL-6-Signalmoleküle, werden die *feeder*-Zellen entfernt oder eines der Signalmoleküle des gp130-Komplexes inaktiviert, wird die Differenzierung von ES-Zellen aktiviert. Entscheidend ist also, dass Zytokine in richtiger Konzentration vorliegen, um die Selbsterneuerung der Zellen zu fördern.

Zur Bestimmung des undifferenzierten Status von ES-Zellen (*stemness*) sind verschiedene Zelloberflächenantigene und molekulare Marker geeignet. Undifferenzierte mES-Zellen zeigen ein spezifisches Antigen an der Zelloberfläche (SSEA-1), membrangebundene Rezeptoren (gp130) und sind durch hohe Aktivität von alkalischer Phosphatase (ALP) und Telomerase charakterisiert. ES-Zellen exprimieren den für frühe embryonale Zellen und Keimzellen charakteristischen Transkriptionsfaktor Oct 3/4, dessen Expressionsniveau für die Erhaltung der Pluripotenz erforderlich ist. Die Selbsterneuerungsfähigkeit von ES-Zellen hängt also vom stöchiometrischen Gleichgewicht vieler Signalmoleküle ab, deren mögliche Rolle noch genauerer Aufklärung bedarf.

Arbeiten zur Differenzierungsfähigkeit von mES-Zellen *in vitro* waren bis zum Ende der 1990er Jahre auf eine relativ kleine Gruppe von Forschern begrenzt. Das änderte sich schlagartig, als es 1998 der Gruppe von James Thomson gelang, Zelllinien menschlicher embryonaler Stammzellen aus *in vitro* befruchteten Präimplantationsembryonen zu etablieren. **Humane ES-Zellen** (hES) teilen einige grundlegende Eigenschaften mit mES-Zellen, wie Oct 3/4-Expression, hohe Telomerase-Aktivität und nach Transplantation in immunsupprimierte Mäuse die Bildung von Teratomen, die Abkömmlinge aller drei Keimblätter enthalten. Auch hES-Zellen können ihr Proliferationsvermögen in Kultur über viele Passagen aufrechterhalten, allerdings mit einer längeren Generationszeit (30-35h) als mES. Sie lassen sich jedoch schwerer in Einzelzellen dissoziieren und klonal vermehren. hES-Zellen entwickeln sich in Aggregaten zystischer Embryoidkörper (*embryoid bodies*) und sie enthalten spezifische Proteoglykane und Zelloberflächenantigene, die in mES-Zelllinien fehlen. In hES-Zellen reicht LIF nicht aus, um die Differenzierung zu verhindern, sie benötigen zusätzlich den basischen Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) für ihre Vermehrung. Für hES-Zellen gilt in noch stärkerem Umfang als für mES-Zellen, dass die Signalstrukturen, die den Erhalt der Pluripotenz steuern, noch nicht ausreichend bekannt sind. Die Kenntnis dieser Faktoren sowie der Mechanismen, die der Regulation früher Differenzierungsprozesse in Stammzellen zugrunde liegen und damit die Ausarbeitung verlässlicher Differenzierungs- und Kulturprotokolle

ist jedoch für die standardisierte und kontrollierte Vermehrung von hES-Zellen mit dem Ziel einer möglichen zelltherapeutischen Anwendung unumgänglich.

Bisherige Differenzierungsprotokolle führten nicht zu genetisch einheitlichen Zellpopulationen, sondern zu gleichzeitiger Entwicklung verschiedener Zelltypen. Um diese Einschränkungen bei der Analyse von hES-Zellen und ihren differenzierten Abkömmlingen zu überwinden, haben sich molekulargenetische Methoden als unentbehrlich erwiesen. DNA kann durch konventionelle Infektion, Transfektion oder Elektroporation in Stammzellen eingeführt werden. Die Entdeckung von Thomas und Capecchi 1987, dass klonierte oder genomische DNA, die in ES-Zelllinien eingeführt wird, an spezifischen chromosomalen Loci homolog rekombinieren kann, hat die Genfunktionsanalyse revolutioniert. Die Fähigkeit, durch **Gen-Targeting** in ES-Zellen nahezu jede Mutation in das Genom einzufügen, stellt ein einzigartiges Werkzeug zur Aufklärung von Genfunktionen dar. Stammzellen können so in Richtung des gewünschten Zelltyps gelenkt werden, indem man sie spezifischen Differenzierungsfaktoren aussetzt und Schlüsselgene der Entwicklung, sogenannte Entwicklungskontrollgene, genetisch verändert. Diese genetischen Manipulationen eröffnen die Möglichkeit, Entwicklungsprozesse humaner Zellen und die Entstehung von Krankheiten in vitro zu analysieren.

Mit hES-Zellen kann damit direkt an menschlichen pluripotenten Zellen die Wirkung toxischer Substanzen auf Differenzierungsprozesse während sehr früher Entwicklungsstadien untersucht werden. Ein mES-Zell-Differenzierungsmodell wurde unter anderem eingesetzt, um die Wirkung von Medikamenten auf die Gefäßzellbildung zu untersuchen. Sauer und Wartenberg zeigten die molekularen Mechanismen auf, die für die teratogene Wirkung von Thalidomid verantwortlich sind. Thalidomid ist ein potentes Teratogen, das in den 1960er Jahren als Arzneimittel bei Schwangeren eingesetzt wurde und weltweit embryonale Fehlbildungen auslöste. Das Interesse aus Pharmakologie und Embryonaltoxikologie an derartigen **Testsystemen** ist verständlicherweise immens.

In vielen Geweben des erwachsenen Menschen existieren zeitlebens **adulte Stammzellen**, die gemeinsam mit proliferationsfähigen ausgereiften Zellen die wichtigste Quelle homöostatischer und regenerativer Prozesse im Säugetierorganismus darstellen. Die Frage, was eine adulte oder somatische Stammzelle genuin auszeichnet, kann annäherungsweise durch vier Kriterien beschrieben werden: 1) Die Fähigkeit zu langfristiger Proliferation und Selbsterneuerung (*self-renewal*), 2) Tochterzellen sind in der Lage, sich in mehrere Zelltypen zu differenzieren, 3) Möglichkeit in G0-Phasen einzutreten (keine mitotische Teilung), 4) Fähigkeit, Gewebe zu erneuern. Am genauesten sind diese Kriterien bisher für hämatopoetische Stammzellen nachgewiesen. Im entwickelten Organismus befinden sich die aktivsten Stammzellen in den Krypten des Darmepithels, im Knochenmark und in der Haut. Adulte Stammzellen sind in spezifi-

schen Gewebekompartimenten („extrazelluläre Nische“) lokalisiert und antworten in dieser spezifischen Umgebung auf stimulierende oder hemmende Signalmoleküle des Gewebes, in dem sie sich aufhalten. Sie können jedoch auch isoliert und in andere Organismen übertragen werden. Diese Eigenschaft ist die Grundlage für die bereits seit vielen Jahren klinisch erfolgreich eingesetzte Transplantation von Knochenmarkstammzellen zur Behandlung von Blutkrankheiten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Stammzellen immunologisch individuell sind, somit vom Immunsystem des Empfängers erkannt und bei Unverträglichkeit abgestoßen werden („allogen“). Produkte aus Stammzellen des gleichen Organismus sind hingegen genetisch identisch und daher voll verträglich („autolog“). Isolierung, angestrebte Vermehrung und Differenzierung adulter Stammzellen in Kultur erfordern ihre genaue Definition und Charakterisierung. Sie sind im Vergleich zu ES-Zellen durch bestimmte Eigenschaften und Marker identifizierbar. Während der letzten Jahre wurde in zahlreichen Arbeiten berichtet, dass sich adulte Stammzellen unter bestimmten Bedingungen auch in Zelltypen anderer Gewebelinien entwickeln könnten (*multilineage capacity*). Diese mögliche Flexibilität im Entwicklungspotential wurde als „Plastizität“ oder „Transdifferenzierungsfähigkeit“ bezeichnet. Abhängig von spezifischen Signalen der Mikroumgebung befinden sich Stammzellen in verschiedenen Zellzyklusphasen auch in unterschiedlichen Differenzierungszuständen. **Epigenetische Prozesse**, wie Histonacetylierung und DNA-Methylierung sind zellzyklusabhängig und reversibel und können durch nachfolgende Transkriptionsregulation sowie Apoptose (programmierter Zelltod) zu einer Transdifferenzierung führen. Neben dem Zellzyklus spielen weitere intrinsische Faktoren eine Rolle für den Stammzellstatus wie Expression von Adhäsionsmolekülen, Telomerlänge oder die Expression von Zytokin-Rezeptoren. Extrinsische Faktoren schließen die Mikroumgebung sowie Signaltransduktionsmechanismen auf organischer Ebene ein: So können die Art der Gewebeschädigung (chemisch, physikalisch, mechanisch) und die Transplantationsmethode das *homing* von Stammzellen beeinflussen. Die Aufklärung grundlegender Mechanismen der epigenetischen Regulation und ihre Beziehung zu Phänomenen der Plastizität von Stammzellen werden entscheidend zu Verständnis der Stammzellbiologie und Fortschritt der regenerativen Medizin beitragen.

### **Samenzellen als Alternative zu embryonalen Stammzellen in der regenerativen Medizin**

Grundlage für die lebenslange Differenzierung männlicher Keimzellen sind spermatogoniale Stammzellen (SSCs), die etwa 0,03 % aller Testiszellen ausmachen. Gameten der Maus entwickeln sich aus primordialen Keimzellen (PGCs), die während der frühen Embryonalentwicklung (zwischen E10 und

E13) in die fetale Genitalleiste einwandern und sich dort, umgeben von Sertoli-Zellen, zu Gonozyten differenzieren, die wenige Tage nach der Geburt die Spermatogenese initiieren. Prof. Dr. Wolfgang Engel, Institut für Humangenetik der Universität Göttingen, berichtet über Arbeiten zur Generierung einer spermatogonialen Stammzelllinie aus mES-Zellen. Um SSCs spezifisch selektieren zu können wurden Fusionsgene konstruiert, die die Promotorregion zweier Spermatogenese-spezifischer Gene (Stra8 – *stimulated by retinoic acid gene 8*; Prm1 – Protamin 1) an die kodierenden Regionen für Fluoreszenzfarbstoffe (EGFP – *Enhanced Green Fluorescence protein*; DsRed – *Discosoma speciosa Red Fluorescence protein*) koppelt. Beide Reportergene enthalten zudem das Neomycin Phosphotransferase II Gen (NEO). NEO verleiht Resistenz gegenüber dem Zytotoxin G 418, einem aminoglykosidischen Antibiotikum, und fungiert als wirkungsvoller Selektionsmarker. mES-Zellen wurden anschließend mit dem Stra8-EGFP-Fusionsgen transfiziert und in Anwesenheit von G 418 auf Neomycinresistenz selektiert. Induziert man die so gewonnenen Zellen mit Retinsäure, einem lokalen Mediator entwicklungsspezifischer Prozesse bei Wirbeltieren, wird der nur in prämeiotischen Keimzellen aktive Stra8-Promotor angesteuert und das EGFP-Gen exprimiert. Mit Hilfe der Durchflusszytometrie (FACS – *Fluorescence activated cell sorting*) können die grün fluoreszierenden EGFP-positiven Zellen isoliert werden, bei denen es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um SSCs handelt. Nach längerer Induktion durch Retinsäure entstehen aus diesen Zellen durch Meiose haploide Spermien-ähnliche Keimzellen. Erneute Transfektion mit dem Prm1-DsRed-Konstrukt mit anschließender Neomycinselektion führt zu einer Aktivierung des nur in haploiden Zellen aktiven Protamin1-Promotors. Dadurch wird DsRed exprimiert, die Zellen fluoreszieren rot. Mit Hilfe des dargestellten Verfahrens können embryonale Stammzellen *in vitro* ebenso zu haploiden Keimzellen differenzieren. Transplantiert man die aus ES-Zellen nach Retinsäurebehandlung entstandenen (grünen) spermatogonialen Stammzellen in die Tubuli seminiferi von Busulfan-behandelten männlichen Mäusen (Busulfan zerstört alle Keimzellen), finden sich Wochen später in den Tubuli dieser Mäuse EGFP- und DsRed-exprimierende Zellen. Ein Beweis für die *in vivo* – Differenzierung spermatogonialer Stammzellen zu haploiden Keimzellen. Aus den Kulturüberständen isolierte Ds-Red-positive Zellen zeigten in ihrer Morphologie und Anfärbbarkeit zumindest spermienähnliche Zellen mit beschränkter Progressivmotilität. Nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) und Transfer der Embryonen in den Uterus pseudoschwangerer Mäuse wurden lebensfähige Tiere geboren.

Wurden die DsRed positiven Klone in Abwesenheit von LIF kultiviert, veränderte sich ihr bisher ES-zellspezifischer Phänotyp in *embryoid body*-ähnliche Strukturen. Mittels Isolierung von RNA und RT-PCR (*Polymerase Chain Reaction* mit Reverser Transkriptase) konnte die Expression spezifischer Gene



für prämeiotische, meiotische und postmeiotische Stadien der Keimzell-differenzierung analysiert werden. Alle untersuchten Spermatogenese-Marker waren nachweisbar. Mit derselben Methode konnte über die Expression verschiedenster zellspezifischer Gene nachgewiesen werden, dass SSCs während der Differenzierung in *embryoid bodies* spontan zu Abkömmlingen aller drei Keimblätter differenzieren können, beispielsweise in Cardiomyozyten, gefäß- oder muskelspezifische Zellen oder dopaminerge Neuronen, was für die Pluripotenz adulter spermatogonialer Stammzellen spricht. Unter physiologischen Bedingungen könnte die Interaktion mit Sertoli-Zellen im Hodengewebe die Spermatogenese initiieren, indem SSCs gewebespezifisch differenzieren, die *multilineage*-Differenzierung also inhibiert wird. Ein alternatives Erklärungsmodell ist die genetische Reprogrammierung von SSCs während und abhängig von den Bedingungen der in vitro-Kultur.

Die Göttinger Experimente kommen nicht ganz unerwartet. Kanatsu-Shinohara hatte 2004 die Isolierung pluripotenter Stammzellen aus neonatalen Maus-Testis publiziert. Die Anreicherung entsprechender Zellen aus adultem Hodengewebe der Maus ist allerdings erst vor kurzem den deutschen Forschern geglückt. Die Kommentare der *scientific community* zu diesen Ergebnissen reichen von begeistert bis skeptisch. „Wenn das auch beim Menschen gelingen würde, wäre das eine tolle Sache. Aber ich bin vorsichtig geworden...“ – so Hans Schöler, Direktor des Max-Planck-Institutes für molekulare Biomedizin in Münster in einem Interview. Sicher müssen weitere Studien zeigen, ob sich die SSC-Linie auch über längere Passagierung hinweg stabil verhält.

Die Arbeiten der Göttinger Wissenschaftler belegen das *multilineage* - Differenzierungspotential der sogenannten multipotenten adulten Keimbahn-Stammzellen und eröffnen eine mögliche Alternative zu embryonaler Stammzellforschung. Die fieberhaft bearbeitete Übertragung der Forschungsergebnisse auf humane SSCs haben möglicherweise ein großes Potential für Untersuchungen zu Keimzellendifferenzierung und Reproduktionsgenetik, epigenetischer Reprogrammierung sowie genetischer Krankheiten.

Angesichts dieser eindrucksvollen Ergebnisse erscheint es unnötig, mit der Stammzellforschern eigenen Rhetorik die zukünftigen Möglichkeiten der regenerativen Medizin (kausale Therapien bei Herzinfarkt, Diabetes, Alzheimer, Chorea Huntington, Osteoporose, Autoimmunkrankheiten, ja gar Krebs entwickeln zu können) in höchsten Tönen anzupreisen, die eher an die rauschende Metaphorik des Feuilletons erinnern. Die normativ-appelative Qualität des Heilungsargumentes dient dabei häufig, bewusst oder unbewusst, in einer stark verkürzten Form der Rechtfertigung angestrebter politischer Liberalisierung der Forschungsfreiheit und einer damit einhergehenden Makroallokation. Gesetzeslage und damit zusammenhängend die Richtung der Wissenschafts-Investitionen haben in verschiedenen Ländern unterschiedliche Forschungs-

schwerpunkte und Wissenskomplexe zum Feld Stammzellforschung hervorgebracht, die in der internationalen Wissenschaft und in der Erschließung von Märkten konkurrieren. Die Gefahr des internationalen Rennens um die ersten Preise in der Stammzellforschung besteht sehr real in übereilten klinischen Versuchen mit Stammzellen embryonalen oder adulten Typs und bedarf eingehender und sachlicher Untersuchung.

### **Embryonale Stammzellen in der Forschung und in der regenerativen Medizin**

Prof. Dr. Jürgen Hescheler, Institut für Neurophysiologie der Universität Köln, leitet seinen Vortrag über embryonale Stammzellen in Forschung und regenerativer Medizin mit einem kurzen Bericht über eine europäische Konferenz zum Thema Patienten und Stammzellen ein und plädiert für eine ausreichende Vertretung der Patientenperspektive in der allgemeinen Debatte – aus den beschriebenen Gründen ein unglücklicher Einstieg. Auch das werbende Plädoyer für therapeutischen Nutzen der Stammzellmedizin beispielsweise bei Herzregeneration nach Infarkt, Leberregeneration, Läsionen des Rückenmarks oder Inkontinenz bleibt nicht aus. Auch hier sei angemerkt, dass für das Gewicht des Heilungsargumentes in der Stammzelldiskussion die prinzipiellen und konkreten Prognoseschwierigkeiten bezüglich erfolgreicher Therapiedurchführung von großer Bedeutung sind und zu mehr rhetorischer Zurückhaltung Anlass gäben. In Bezug auf die allgemeine gesellschaftliche Diskussionsstruktur ist besonders im Kontext der ES-Zellforschung die argumentative Dominanz scheinbar neutraler wissenschaftlicher Termini problematisch. Durch unkritische oder strategische Verwendung metaphorischer und moralisch auf- oder entladender Formulierungen wird der Diskussions- und Erkenntnishorizont teilweise erheblich verzerrt. Gerade im Bereich der Stammzellforschung, wo es um Verständnis dessen geht, was ein Embryo, eine Blastozyste, Totipotenz etc. sein könnte, ist ein hohes Maß an Sensibilität und Umsicht gegenüber präformierenden Definitionsmonopolen gefragt. Die Möglichkeit zu sachgerechter und ergebnisoffener Beurteilung, die vor allem in der ethischen Diskussion von naturwissenschaftlicher Seite notorisch gefordert wird, sollte nicht durch politisch orientierten Präsentationsstil eingeengt werden, auch wenn deutsche Stammzellforscher zweifelsfrei unter hohem Druck stehen.

Für Forschungsarbeiten an hES-Zellen in Deutschland existiert mit dem Stammzellgesetz (StZG) ein Erlaubnisvorbehalt, der wichtige Grundlagenforschung prinzipiell ermöglicht, dessen Stichtagsregelung (die ausschließlich den Import von hES-Zellen zulässt, die vor dem 1.1.2002 hergestellt wurden) aber zunehmend zum Forschungshindernis wird. Von den Ende 2005 weltweit etwa 400 etablierten hES-Zelllinien sind 73 im Stammzell-Register des NIH (*Natio-*

*nal Institutes of Health*) aufgeführt. 52 dieser Linien sind jedoch entweder nicht lieferbar, konnten in Kultur nicht vermehrt werden oder wurden aus nicht erläuterten Gründen von Deponenten zurückgezogen. Tatsächlich sind gegenwärtig 21 hES-Zelllinien des NIH-Registers für die deutsche Forschung verfügbar. Bei einigen dieser Zelllinien bestehen seit kurzem Zweifel an ihrer genetischen und epigenetischen Stabilität. Neuere Linien, die beispielsweise ohne Kultivierung mit tierischen *feeder*-Zellen angelegt wurden und künftig therapeutisch nutzbar sein könnten, sind nach dem StZG vom Import nach Deutschland ausgeschlossen. Der Optimierung experimenteller Bedingungen, unter denen an hES-Zellen geforscht werden kann, widmet sich Heschelers Projekt zur Entwicklung von verbesserten Kultivierungsmethoden und neuen Kryokonservierungsprotokollen für hES-Zellen, das 2006 von der Zentralen Ethikkommission und der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurde.

Tatsächlich ist die zellbiologische Korrelation zwischen Tumor- und Stammzellen, deren Wachstum über ähnliche Signalwege reguliert wird, sehr eng. Dysregulation entsprechender Signalkaskaden und stammzellspezifischer Genexpression, Aktivierung von Onkogenen und/oder Tumorsuppressorgenen, Veränderung von Adhäsionsmechanismen und Apoptoseprozessen können dazu führen, dass Stammzellen zu Tumorzellen werden. Spenderzellen für etwaige Transplantationen müssen folglich hoch selektive Isolationsverfahren durchlaufen. Für ES-Zellen sind zunehmend Verfahren von Bedeutung, bei denen frühe gewebespezifische Vorläuferzellen isoliert werden. Diese *progenitor cells* verfügen neben einem begrenzten Potential zur Selbsterneuerung noch über ein beachtliches Proliferationsvermögen und die Fähigkeit, differenzierte Zellen zu bilden. Sie können entweder *in vitro* in spezialisierte Phänotypen differenziert werden, oder *in vivo* im Kontext des Zielgewebes ausreifen. Die Isolierung solcher Vorläufer- oder gewebespezifischer Stammzellen aus differenzierenden ES-Zellen stützt sich auf zwei Strategien:

1. Die spezifisch differenzierten Zelltypen werden über Oberflächenmarker mit Hilfe der Durchflusszytometrie (FACS) oder magnetisch aktivierter Zelltrennung (*magnetic activated cell sorting* – MACS) gewonnen.
2. ES-Zellen werden genetisch markiert, indem Selektionsmarker in die Zellen eingeführt werden. Bei dieser *lineage selection* genannten Strategie wird ein Expressionsvektor mit einer Antibiotikum- Resistenzkassette (z.B. Neomycin-Gen) unter der Kontrolle eines zelltypspezifischen (beispielsweise kardialen) Promotors in ES- Zellen transfiziert. Durch Reportergenexpression und FACS- Selektion konnten relativ reine (99,6%) Kardiomyozytenpopulationen gewonnen werden, die im Tierversuch auf ihre therapeutische Wirkung untersucht wurden. Die transplantierten Kardiomyozyten zeigten nach Injektion in das ventrikuläre Myokard adulter dystrophischer (mdx) Mäuse sowie nach synthetischer Infarzierung funktionelle Integration in das endogene

Herzgewebe, charakteristische Sarkomerproteine und elektromechanische Kopplung mit den Herzzellen des Wirtstieres. Ein Verlust an funktionellen Kardiomyozyten ist der Hauptgrund für die Entwicklung von Herzkrankungen insbesondere Kardiomyopathien, die schließlich zu Herzinsuffizienz führen. Da adulte Kardiomyozyten nicht regenerieren, ist Herztransplantation bisher die einzige kausale therapeutische Möglichkeit bei schwerer Herzinsuffizienz. Heschelers Untersuchungen zeigen, dass die zelluläre Kardiomyoplastie eine alternative Therapieform darstellen könnte, sollte es gelingen, aus ES-Zellen gewonnene Kardiomyozyten, deren Genexpressionsmuster und funktionelle Eigenschaften mit nativen Zellen nahezu identisch sind, in ausreichend reiner Form zu isolieren, sowie immunologische Abwehrreaktionen, virales Infektions- und Tumorigeneserisiko auszuschließen.

Das zeigt erneut die Notwendigkeit, das bisher nicht ausreichend verstandene funktionell aktive Genom von ES-Zellen, deren intrazelluläre Signalwege und Regulationsmuster sowie die Netzwerke epigenetischer Regulation zu erforschen. Stammzellen exprimieren eine große Anzahl typischer Transkripte, nämlich Signalfaktoren, Transkriptions- (bei Herzzellen beispielsweise GATA-Proteine sowie Koaktivatoren des GATA-4-Proteins wie Nkx-2.5) und Translationsfaktoren sowie Proteine, die mit DNA-Reparatur, dem Proteinabbau und der Proteinfaltung korreliert sind. Eine auffällige Gruppe von Transkripten ist bis heute nicht identifiziert und in ihrer Funktion unbekannt. Mehrere Gruppen haben inzwischen die über *Microarray*-Technik gefundenen Transkriptomprofile von hES-Zelllinien veröffentlicht. Die Einführung der seriellen Analyse der Genexpression (SAGE – eine sequenzabhängige Technik, bei der man die in einer Zelle vorhandenen Transkripte mit Hilfe kurzer Sequenzabschnitte – *tags* – auffinden und identifizieren kann) ermöglicht die Erfassung quantitativer Daten. Nach den bisher verfügbaren Transkriptom-Daten besitzen ES-Zellen vermutlich spezifische molekulare Marker, die mit *stemness* korreliert sind. Die Entscheidung der Zelle zwischen Replikation (*self-renewal*) oder Differenzierung könnte durch Schwellwertkonzentrationen molekularer Determinanten beeinflusst werden, die die Weichen für das weitere Schicksal der Stammzelle stellen. Transkriptom-Analysen reichen definitiv nicht aus, um die molekularen und zellulären Eigenschaften von Stammzellen zu beschreiben. Die Bestimmung des Status von Proteinen und Peptiden in den Zellen (*proteomics*) und darüber hinaus des Chromatins (*chromatinomics*) werden in der „post-genomischen Ära“ eine immer größere Rolle bei Charakterisierung und Definition von Stammzellen spielen. Viel zu tun also. Hescheler spricht sich abschließend für eine Rückkehr der Stammzellmedizin zu forscherscher Normalität aus, weg von spektakuläre Wellen schlagenden Ergebnissen und einer zu hohen gesellschaftlichen Beachtung. Ein verständlicher Wunsch mit verständlicherweise hohem Streitwert.

### **Das deutsche Stammzellgesetz im Kontext der EU-Regelungen**

In Deutschland wird der rechtliche Rahmen für die Forschung an ES-Zellen durch zwei Gesetze vorgegeben: Das Embryonenschutzgesetz (EschG) und das Stammzellgesetz (StZG). Beide Gesetze beschränken die in der Verfassung niedergelegte Freiheit der Forschung und bedürfen daher einer verfassungsrechtlichen Rechtfertigung: Nur kollidierende Grundrechte Dritter und andere mit Verfassungsrang ausgestattete Rechtswerte sind imstande, die Wissenschaftsfreiheit zu begrenzen, unter ihnen der Lebensschutz des Embryo, die in Art. 1 GG garantierte Menschenwürde, aber auch das Recht auf Gesundheitsschutz und gesundheitliche Versorgung. Dabei sind Gesetze als Ergebnis eines politischen Diskurses zu verstehen, in den Risikofolgenabschätzung und weltanschauliche Parameter in Form einer rechtlichen Gestaltung von Normzielen einfließen. Der daraus resultierende Auftrag an die verwaltende Bundesoberbehörde (Robert-Koch-Institut, RKI) besteht darin, diese Normen umzusetzen, d.h. den Regelungsabsichten des Gesetzestextes zu entsprechen. In Deutschland verlaufe der begleitende öffentliche Meinungsbildungsprozess ungewöhnlich lebhaft, so Claudia Lerch, Juristin am Robert-Koch-Institut Berlin. Der Zielkonflikt, die Wahrung ethischer Maximen bei einer vertretbaren deutschen Teilnahme an medizinischem und wissenschaftlichem Fortschritt, erfordere einen Diskussionsstil, der zwischen ethischen, politischen und rechtlichen Argumenten unterscheide.

Die maßgeblichen Regeln zur Gewinnung embryonaler Stammzellen aus menschlichen Embryonen enthält das EschG, das am 1.1.1991 in Kraft getreten ist. Sinn und Zweck dieses Strafgesetzes liegen darin, mögliche Missbräuche neuer Fortpflanzungstechniken zu verhindern, beispielsweise die gezielte Erzeugung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken. Das Gesetz verbietet in § 1 Abs. 1 Nr. 2 EschG die künstliche Befruchtung zu jedem anderen Zweck als der Herbeiführung einer Schwangerschaft. Damit ist die Erzeugung menschlicher Embryonen zu Zwecken der Stammzellgewinnung ebenso strafrechtlich untersagt wie Abgabe oder Erwerb eines Embryos (§ 2 EschG) zu einem nicht seiner Erhaltung dienlichen Zweck. Dabei ist die Frage, woher der Embryo stammt, für die Strafbarkeit nicht relevant: Auch der Import von Embryonen zu Forschungszwecken aus dem Ausland ist untersagt. Embryonale Stammzellen werden aus menschlichen Embryonen im 60 – 120 – Zellstadium isoliert, in dem nach heutiger Kenntnis keine Totipotenz mehr besteht. Damit sind ES-Zellen keine Embryonen im Sinne des § 8 Abs. 1 EschG.

Ihre Einfuhr und Verwendung ist dann strafbar, wenn der Importeur einen ausländischen Forscher zur Stammzellgewinnung, d. h. zu einer Zerstörung menschlicher Embryonen anstiftet oder ihn dabei unterstützt.

Der deutsche Bundestag hat am 28.6.2002 nach einem interfraktionellen Kompromiss das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusam-

menhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (StZG) verabschiedet. Mit diesem Gesetz sollte eine nicht in rechtlichem und ethischem Wertungswiderspruch zum hohen Schutzniveau des EschG stehende gesetzliche Regelung getroffen werden, die sowohl der Forschungsfreiheit als auch den Interessen kranker Menschen an der Entwicklung neuer Therapien angemessen Rechnung trägt. Zentraler Gesichtspunkt dieses von ethischer Prinzipienwahrung geprägten Gesetzes ist die Stichtagsregelung des § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. A StZG: ES-Zellen dürfen nur importiert werden, wenn zur Überzeugung der Genehmigungsbehörde feststeht, dass die Zellen in Übereinstimmung mit der Rechtslage im Herkunftsland dort vor dem 1.1.2002 gewonnen wurden und im Anschluss daran in Kultur oder kryokonserviert gehalten werden. Durch die Stichtagsregelung soll jede von Deutschland ausgehende Gefährdung menschlicher Embryonen im Ausland verhindert werden. Angesichts der Tatsache, dass deutsche Forscher durch die aus der Stichtagsregelung resultierenden Beschränkungen zunehmend von internationalen Forschungskooperationen abgekoppelt werden, wird zunehmend Kritik an dieser Regelung laut, deren *heutige* Verfassungsmäßigkeit zu Diskussionen Anlass gibt, da sie der Dynamik der modernen Biomedizin in ethischer und rechtlicher Bewertung nicht gerecht wird. § 4 Abs. 2 StZG schließt den Import von ES-Zellen zu jedem anderen Zweck als Forschung, wie beispielsweise die rein kommerzielle oder auch therapeutische Nutzung aus. Da die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten eines der Leitargumente in der Stammzellmedizin darstellt, wird diese Beschränkung als kurzfristig und widersprüchlich kritisiert.

Gemäß § 5 StZG dürfen Forschungsarbeiten an ES-Zellen nur durchgeführt werden, wenn wissenschaftlich begründet dargelegt ist, dass

1. sie hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn im Rahmen der Grundlagenforschung oder für die Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen dienen (§ 5 Nr. 1 StZG) und
2. nach dem anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik
  - a) die im Forschungsvorhaben vorgesehenen Fragestellungen so weit wie möglich bereits in in vitro-Modellen mit tierischen Zellen oder in Tierversuchen vorgeklärt sind und
  - b) der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn sich voraussichtlich nur mit ES-Zellen erreichen lässt (§ 5 Nr. 2 StZG).

Das Kriterium der Hochrangigkeit betrifft die Ziele der geplanten Forschung, während § 5 Nr. 2 StZG auf die dazu eingesetzten Mittel gerichtet ist. Zusammengefasst beruht die Regelung des § 5 StZG auf den Gesichtspunkten

der Erforderlichkeit und Subsidiarität der Forschung mit ES-Zellen, was sich mit dem Begriff der Alternativlosigkeit der Forschung umschreiben lässt.

Neben der Genehmigungsbehörde muss auch die Zentrale Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES) prüfen und bewerten, ob die Voraussetzungen nach § 5 erfüllt sind, das Forschungsvorhaben in diesem Sinne ethisch vertretbar ist. Die Behörde hat die Stellungnahme der Ethik-Kommission bei ihrer Entscheidung zu berücksichtigen (§ 6 Abs. 5 StZG), sie ist im Rahmen ihrer eigenen Beurteilung jedoch nicht an das Votum der ZES gebunden. Die ZES hat lediglich beratende Funktion, ihrem Votum kommt aber eine große Rolle bei öffentlichen Meinungsbildungsprozessen zu.

Nach Meinung von Lerch eilt das StZG gesellschaftlicher Realität voraus. Das Dilemma zwischen hohem Erwartungsdruck bezüglich möglicher Anwendungen biomedizinischer Forschung einerseits und der Formulierung ethisch begründeter Forschungslimits gälte es mit Hilfe rechtlicher Regelungen nachteils- und diskriminierungsfrei zu lösen. Dabei sei auch für die Regelung der Forschungsfreiheit auf EU-Ebene das Prinzip des größten gemeinsamen Nenners faktisch definiert durch den restriktivsten Ansatz. Das Prinzip des *opting out* (nach EU-Konventionalrat eine Ausnahmeregelung, die einem Land zugestanden wird, das sich in einem bestimmten Bereich der gemeinschaftlichen Zusammenarbeit nicht den übrigen Staaten anschließen will ohne eine allgemeine Blockierung auszulösen) regelt bisher die EU-Harmonisierung betreffs Qualitätssicherheit von medizinischen Produkten und Arzneimittelrecht. Dass die Bundesregierung am 24.7.2006 darauf verzichtete, das 7. EU-Forschungsrahmenprogramm zur Finanzierung von Projekten der hES-Forschung in Europa zu blockieren, die mit dem restriktiven deutschen StZG nicht vereinbar sind, stellt rechtspolitisch einen Einschnitt dar. Die aus den von Behörde und ZES beratenen Anträgen erkennbare starke Kopplung der deutschen Forschung an EU-Verbundprojekte, an denen Wissenschaftler aus Ländern mit sehr unterschiedlichen ethisch-rechtlichen Bedingungen für hES-Zellforschung beteiligt sind, führt gegenwärtig zu einer erheblichen Rechtsunsicherheit für deutsche Forscher.

### **Nutzung von Ergebnissen der embryonalen Stammzellforschung in ethischer Sicht**

Hintergrund der Überlegungen zu einem Dissensmanagement in der Technikbewertung durch Hubig (2001) ist der Gedanke, dass die Suche und noch stärker die faktische Etablierung eines Konsenses Vereinseitigung eines komplizierten Gewebes von Überzeugungen (auch hinsichtlich der Vorstellung dessen, was ein gutes Leben auszeichnet) bedeutet. Eine allein auf den Konsens fixierte Suche nach der Lösung von Dissenssituationen leugnet den grundlegenden

Charakter möglicher Dissense, die nicht durch Begriffsunklarheiten, methodische Fehler oder unterschiedliche Informiertheit der Betroffenen und ähnlichem entstehen, sondern sich durch eine gewisse Unhintergebarkeit der zugrunde liegenden Positionen und Überzeugungen auszeichnen. Die Fähigkeit, auch ethische Dissense bestehen zu lassen kennzeichnet die kulturelle Errungenschaft, Pluralismus als Wert anzuerkennen, und eröffnet ein Mehr an Handlungs- und Selbstverortungsoptionen. Vor dem Hintergrund der Diskurskultur im Kontext des gesellschaftlichen Pluralismus zeichnete sich die Bioethikdebatte der letzten Jahre durch ungewöhnliche Heftigkeit und teilweise erbitterte Austragung aus. Die Gründe sieht Prof. Dr. Hartmut Kress (Evangelische Fakultät, Abteilung Sozialethik der Universität Bonn) in der kulturellen Neuartigkeit der durch den Fortschritt der modernen Biomedizin bedingten Themen, deren normative Bewertung uneingeübt sei. Die Position, für die zahlreiche Vertreter von Politik, Kirche oder auch der Bundesärztekammer stünden, laufe konsequent auf Verbotsforderungen hinaus, die vorschnell postuliert wurden und weder ethisch noch im Kontext anderer Positionen und Rechtssysteme aufrecht zu erhalten seien. Das im Juli 2002 in Kraft getretene StZG bemühe sich um rechtsstaatliche Kontrolle und Transparenz embryonaler Stammzellforschung, zeige aber Schwächen und Unschärfen. Die inzwischen breit erörterte Stichtagsregelung beruhe auf einer Willkür- oder Zufallsbegründung. Der Stichtag hatte den Sinn zu verhindern, über die durch IVF entstandenen Embryonen hinaus menschliches Leben für Forschungszwecke zu vernutzen oder gar Embryonen für Forschungszwecke zu erzeugen. Dieses Ziel könne auch durch eine weniger starre, flexibel nachlaufende Stichtagsregelung erreicht werden, die deutschen Forschern eine Partizipation an qualitativ hochwertigen hES-Zelllinien ermögliche, die für eine auf therapeutische Anwendung gerichtete Forschung erforderlich sind. Zudem stehe diese Regelung im Ruch einer gewissen Doppelmoral, die die Herstellung von hES-Zelllinien als das moralisch eventuell verwerfliche Tun der nichtstaatlichen Finanzierung durch Dritte überlässt.

Das StZG duldet zwar Grundlagenforschung an hES-Zellen, lässt Nutzung und Verwertung möglicher Forschungsergebnisse im Inland jedoch nicht zu. Diese Vorgabe sei inkonsistent und greife zu kurz. Sie bedeute, dass deutsche Forschungsergebnisse nur im Ausland genutzt werden dürften. Inländisch drohten deutsche hES-Projekte daher ins Leere zu laufen. Abgesehen von hypothetischen klinischen Anwendungen zeichnet sich eine pharmakologische und toxikologische Nutzung von hES-Zellen in Form von Testsystemen für die Bereiche Reproduktionstoxikologie und Medikamentenprüfung ab. Deren Sinn und Berechtigung sei ethisch unabweisbar. Gesetzliche Regelungen, die abhängig sind von wissenschaftlichem Erkenntnisstand, sollten revisionsoffen bleiben. Diesen Revisionsbedarf sieht Kress auch für das EschG.

Die Gesichtspunkte, die bislang für die deutsche Ablehnung von hES-Forschungsprojekten tragend waren, sehen letztlich eine Verletzung der Menschen-



würde aufgrund der sogenannten SKIP-Argumente. Diese besagen, dass bereits der frühe Embryo von der Verschmelzung der Ei- und Samenzelle an den Rang eines Menschen besitze, und zwar wegen seiner Zugehörigkeit zur Spezies Mensch (S), seines kontinuierlichen Werdens (K), seiner genetischen Identität (I) und der ihm innewohnenden Potentialität, sich zu vollem Menschsein zu entwickeln (P). Aus dieser „Personeigenschaft“ folge, dass „Nutzung oder gar Erzeugung von Embryonen zu Zwecken wissenschaftlicher Forschung, der Diagnose oder der Heilung dritter Personen gegen die Selbstzweckhaftigkeit menschlicher Wesen und gegen die Menschenwürde verstoße“, so der Göttinger Rechtswissenschaftler Starck. Im Fall der hES-Forschung kollidieren nun unterschiedliche Grundrechte, die unter der Vorgabe der Menschenwürdegarantie in einen Ausgleich zu bringen sind und aus denen eine Herausforderung der Güterabwägung resultiert. Zu den Freiheitsgrundrechten gehören die Selbstbestimmungsrechte von Patienten, die Berufsfreiheit von Ärzten, die Forschungsfreiheit, aber auch das Grundrecht auf Gesundheitsschutz. Dem Staat sei verwehrt, so Kress, medizinische Forschung oder ärztliches Handeln vorschnell zu untersagen, sofern sie heutigen oder künftigen Patienten von Nutzen sein können. Das Grundrecht auf Gesundheitsschutz spielt im verfassungsrechtlichen Schrifttum eine prominente Rolle. Die ethische und philosophische Debatte lässt zunehmend zweifelhaft erscheinen, ob der pränidative Embryo (*human life*) als Mensch (*human being*) betrachtet und behandelt werden muss, oder dessen Lebensschutz im Rahmen einer Güterabwägung hinter den schwerer wiegenden Gesundheitsschutz zurücktreten kann. Die Ethik des Heilens und Helfens sei in allen Kulturen tief verankert. Die einseitige Fokussierung auf den Embryonenschutz bedeute eine Engführung der Bioethik-Debatte, die sich auch für die Diskussion über Patientenwohl- und -sicherheit sowie Kriterien möglicher klinischer Anwendung öffnen sollte. Kress endet mit dem Appell, die rechtspolitische Sorge möge die Tür zur Nutzung der Ergebnisse aus der hES-Forschung nicht verschlossen lassen.

In der Debatte um die Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen ist das offenbar stärkste Argument für eine Weiterentwicklung dieser Technologie, mit ihrer Hilfe möglicherweise Therapien für schwere und verbreitete degenerative Krankheiten entwickeln zu können. Es ist damit das stärkste indirekte Argument gegen die Schutzwürdigkeit des Embryos. Besonders in der öffentlichen Debatte, aber auch in Argumentation und Selbstverständnis vieler beteiligter Forscher, wird häufig eine indirekte Verbindungslinie zwischen biomedizinischer Forschung und dem Heilungsgedanken oder –auftrag gezogen. Bei näherem Hinsehen erscheint das Argument „Krankheiten heilen“ differenzierungsbedürftig. Jenseits der Wahrnehmung des Körpers als eines objektivierbaren „Äußeren“ muss sich insbesondere der Kranke handelnd damit auseinandersetzen, dass wir mit dem Körper – als Leib – identisch sind. Die komplizierte Beziehung, in welcher der Mensch zu seinem Körper steht, ist vor allen Dingen in Phänomenologie und philosophischer Anthropologie umfassend erörtert wor-

den. Helmuth Plessner hat hierfür den Begriff der Exzentrizität geprägt. Der lebendige Mensch ist dreifach charakterisiert: Er ist Körper (und damit Tier), er ist im Körper (als Innenleben oder Seele) und er ist außerhalb des Körpers indem er zu diesem (und zu seinem Innenleben) Stellung bezieht. In dieser Beschreibung ist für Plessner die Person charakterisiert. Eine Medizin, die über die unvermittelte Umsetzung ihrer naturwissenschaftlichen theoretischen Basis nicht hinaus geht, kann in den Augen vieler die Behandlung des *Menschen* nicht leisten. Das bedeutet für die Evaluation einer Behandlungsstrategie, die an der Beseitigung oder Substitution spezieller biologischer Prozesse ansetzt, dass ihr Potential zur Leidensverminderung ohne konzeptionelle Vermittlung in ein umfassenderes medizinisches Denkmodell nicht bestimmbar ist.

Die Beiträge für das Stammzellsymposium 2007 zeigen abweichend von der vorangegangenen Veranstaltung 2004 ein durchgängig positives Moratorium für eine reflektierte Liberalisierung und Novellierung der rechtlichen Rahmenbedingungen sowohl für Grundlagenforschung als auch anwendungsorientierte Projekte der Stammzellmedizin. Mut und Engagement aller Teilnehmenden sowie das wissenschaftliche Niveau der Vorträge waren eindrucksvoll und verwiesen doch auf die grundlegende Problematik dieser so dringend notwendigen Veranstaltungen an der kommunikativen Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Gesellschaft: Hochrangige Forscher können ihren Erkenntnishorizont nicht der öffentlichen Debatte im Sinne eines Dissensmanagements öffnen ohne Anpassung ihres den repräsentativen Gepflogenheiten der *scientific community* angepaßten Vortragsstiles an ein weitgehend fachfremdes Publikum. Wissenschaft muss Rechenschaft geben können und lernen, in den komplexen Strukturen einer pluralen Gesellschaft ihre Ziele und Methoden auch kleinschrittig zu kommunizieren und sich darüber zu verständigen. Und dieses Publikum darf und soll wagen, seine real existierende fachliche Nichtkompetenz im Dschungel wissenschaftsinterner Terminologie lächelnd zu übergehen, wenn es um grundsätzliche Fragen menschlicher Verfasstheit und künftiger Lebenshorizonte geht. Den weltweit akzeptierten Diskursrahmen eines Expertengremiums aus Wissenschaft, Philosophie und Recht gilt es um breitere Positionen zu erweitern, beispielsweise in der Frage nach der Zielorientierung der Stammzellforschung. Im Westen verbreiteten und sozialpolitisch problematischen Zivilisationskrankheiten gilt das Hauptaugenmerk. Probleme der Zugänglichkeit solcher möglichen Therapien für Menschen in ärmeren Teilen der Welt, wie auch solche nach der Moral der generellen forschungsmedizinischen Orientierung blieben bislang weitgehend ohne Einfluss auf eine grundsätzliche Umorientierung der Debatte. All diese Überlegungen haben mit dem Verhältnis und der Bestimmung von Menschenwürde und Forschungsfreiheit zu tun. Sie sind aufgrund ihrer Verflechtung mit ökonomischen und machtpolitischen Fragen anders, aber nicht weniger konflikträchtig als die Frage nach dem moralischen Status früher Embryonen.